



**PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA**

**BOLETÍN INFORMATIVO: N° 09/2020**

**NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES EN SEGURIDAD  
DE MEDICAMENTOS**

**NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULADORAS**

**BCG INMUNOTERAPÉUTICA Antineoplásicos e Inmunoestimulantes - Alerta sobre BCG Inmunoterapéutica que se utiliza en cáncer de vejiga (administración intravesical) (ANSM)**

La ANSM (Agencia Nacional de Seguridad del Medicamento y Productos Sanitarios de Francia), en acuerdo con el TARC (Titular de Autorización de Registro y Comercialización) han emitido información acerca de un alerta sobre el Bacilo de Calmette - Guérin (B.C.G.) como inmunoterapéutica que se utiliza en cáncer de vejiga (administración intravesical):

Resumen:

- Las señales de farmacovigilancia han puesto en evidencia un **riesgo de reactivación de infección sistémica latente por BCG (BCG-itis), cuya evolución puede ser potencialmente fatal**.
- El tratamiento apropiado de estas reactivaciones es crítico.
- Se incluirá una tarjeta de alerta destinada al paciente en la caja del medicamento para garantizar que los pacientes y los profesionales de la salud se encuentren bien informados sobre el riesgo persistente de infecciones relacionadas al tratamiento con BCG inmunoterapéutica (administración intravesical), incluso años después de la suspensión del tratamiento.

Contexto: La BCG inmunoterapéutica se encuentra indicada en carcinoma urotelial no invasivo de vejiga (Nota: no está indicado como agente inmunizante para la prevención de la tuberculosis).

Entre las informaciones destinadas a los profesionales de la salud:

- Una infección diseminada por BCG inmunoterapéutica es un efecto indeseable poco frecuente del tratamiento utilizado en cáncer de vejiga que puede ocurrir incluso años después de suspender el tratamiento y conducir a una infección latente por BCG persistente durante años.
- Estas infecciones latentes por BCG pueden resurgir años después de la infección inicial.
- Pueden manifestarse como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso y otra signo sintomatología; pueden dar lugar principalmente a una neumonía granulomatosa, abscesos, aneurismas infectados, infección de un implante, un injerto o el tejido circundante, que permanecen no detectables y persisten incluso después de suspender el tratamiento.
- Ciertos casos de infecciones sistémicas por BCG inmunoterapéutica han tenido un resultado fatal debido a la dificultad de establecer el diagnóstico y la demora en el tratamiento. Por lo tanto, la reactivación de estas infecciones representa un riesgo para la seguridad del paciente, con consecuencias potencialmente fatales.
- Se debe tener en cuenta que una prueba de detección de infección por micobacterias negativa no descarta la infección por BCG sistémica, independientemente del tipo de muestra utilizada



Santa Fe, 25 de septiembre 2020

(sangre, orina, suero). Se han informado varios casos de hemocultivos o pruebas de orina negativas mientras el paciente tenía infección sistémica por BCG.

- Se recomienda la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas una vez que el BCG se haya diseminado, ya que el curso de la enfermedad es similar a las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*. Por otro lado, como la BCG inmunoterapéutica (bacteria atenuada de *Mycobacterium bovis*) es mucho menos patógena para los humanos que *Mycobacterium tuberculosis*, no es necesario aislar al paciente luego del diagnóstico de una infección sistémica.
- Se debe informar cualquier sospecha de reacciones adversas a la medicación de inmediato
- Los pacientes siempre deben llevar consigo su tarjeta de alerta y entregarla a cualquier médico que visiten para garantizar el tratamiento adecuado de las infecciones sistémicas.

#### **DESOGESTREL Progestágeno - Supresión de la lactancia (EMA)**

El PRAC de la EMA, (Comité de Seguridad de la Agencia Europea de Medicamentos), luego de la revisión de los datos acumulativos provistos por el TARC, incluyendo los datos disponibles de ensayos clínicos, la evidencia disponible en EudraVigilance y en la literatura, ha consensuado en que si bien no se puede establecer completamente una relación causal entre Desogestrel y la supresión de la lactancia, la información en los prospectos son demasiado concluyentes y no reflejan los datos actuales, por lo que se modificará la siguiente información:

##### Lactancia:

Basados en los datos de estudios clínicos, no parece influenciar en la producción o la calidad (concentración de proteínas, lactosa o grasas) de la leche materna. Sin embargo, han existido reportes infrecuentes post comercialización de una disminución en la producción de leche materna mientras se utilizaba el medicamento. Se excretan pequeñas cantidades de Etonogestrel en la leche materna. Como resultado, puede resultar en una ingesta por parte del niño de 0,01 a 0,05 microgramos por Kg de peso por día (basado en una ingesta de leche estimada de 150 ml/Kg/día). Como otros comprimidos que contienen sólo progestágeno, puede ser utilizado durante la lactancia. Los datos a largo plazo son limitados en niños cuyas madres comenzaron a utilizar Desogestrel durante la cuarta a octava semana después del parto. Ellos fueron amamantados durante 7 meses con un seguimiento por hasta 1,5 años (n=32) o por hasta 2,5 años de edad (n=14). La evaluación del crecimiento y del desarrollo físico y psicomotor no indicó ninguna diferencia en comparación con lactantes amamantados cuyas madres utilizaron un DIU de cobre.

**Sobre la base de los datos disponibles, puede ser utilizado durante la lactancia. No obstante, se deberá observar cuidadosamente el desarrollo y el crecimiento del niño.**

##### Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas: Mecanismo de acción

(nombre del producto) es un comprimido con solo progestágeno, que contiene el progestágeno Desogestrel. Al igual que otros comprimidos con solo progestágeno, puede ser usado en mujeres que no pueden o no quieren usar estrógenos. A diferencia de los comprimidos con solo progestágeno tradicionales, el efecto anticonceptivo de (nombre del medicamento) se alcanza principalmente por la inhibición de la ovulación. Otros efectos incluyen un aumento de la viscosidad del moco cervical.

**POLIETILENGLICOL - MACROGOL Laxante osmótico - Colitis isquémica (EMA)**

El PRAC de la EMA, luego de considerar la evidencia disponible de los casos reportados en EudraVigilance y en la literatura y también teniendo en cuenta la seriedad del evento, ha acordado con los TARC de medicamentos que contienen Polietilenglicol (PEG) –Macrogol (de todos los pesos moleculares y combinaciones) autorizados para la preparación intestinal en actualizar la información de acuerdo a lo siguiente:

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

**Colitis isquémica:** Se han reportado casos de colitis isquémica post comercialización, incluso severos, en paciente tratados con Polietilenglicol –Macrogol para la preparación intestinal. El Polietilenglicol – Macrogol debería utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos para colitis isquémica o en caso de un uso concomitante con laxantes estimulantes (como Bisacodilo o Picosulfato de sodio). Los pacientes que se presenten con dolor abdominal súbito, sangrado rectal u otros síntomas de colitis isquémica deben ser evaluados inmediatamente.

**ADALIMUMAB; CERTOLIZUMAB PEGOL; ETANERCEPT; GOLIMUMAB; INFLIXIMAB Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral - Sarcoma de Kaposi (EMA)**

El PRAC de la EMA, luego de considerar las revisiones de datos presentados y comentarios recibidos, ha concluido en que la información de todos los medicamentos que contienen un inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab e Infliximab) debería ser actualizada, agregando en Reacciones Adversas (Neoplasias) al Sarcoma de Kaposi. Para los medicamentos respectivos, los cambios propuestos son:

**ADALIMUMAB:** Reacciones adversas: Neoplasias benignas, malignas e inespecificadas (incluyendo quistes y pólipos) Frecuencia desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles): Linfoma hepatoesplénico de células T, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino de la piel), sarcoma de Kaposi.

**CERTOLIZUMAB PEGOL:** Reacciones adversas: Neoplasias benignas, malignas e inespecificadas (incluyendo quistes y pólipos) Frecuencia desconocida: carcinoma de células de Merkel (\*), sarcoma de Kaposi.

(\*) El evento ha sido relacionado a la clase de inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral, pero se desconoce la incidencia con Certolizumab pegol.

**ETANERCEPT:** Reacciones adversas: Neoplasias benignas, malignas e inespecificadas (incluyendo quistes y pólipos). Frecuencia desconocida: carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi.

**GOLIMUMAB:** Reacciones adversas: Neoplasias benignas, malignas e inespecificadas (incluyendo quistes y pólipos). Frecuencia desconocida: Linfoma hepatoesplénico de células T (\*), sarcoma de Kaposi.

(\*) Observado con otros inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral.

**INFLIXIMAB:** Reacciones adversas: Neoplasias benignas, malignas e inespecificadas (incluyendo quistes y pólipos). Frecuencia: ("rare":  $> \text{ó} = 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer cervical. Frecuencia desconocida: Linfoma



Santa Fe, 25 de septiembre 2020

hepatoesplénico de células T (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes varones con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi.

#### **CANAGLIFLOZINA Medicamento utilizado en diabetes - La FDA modifica la información acerca del riesgo de amputaciones de pierna y pie en el prospecto (FDA)**

La FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos, basándose en la revisión de datos nuevos de tres ensayos clínicos, ha removido el recuadro de advertencia sobre el riesgo de amputación del medicamento que contiene Canagliflozina, utilizado en la diabetes. La FDA había requerido este recuadro en 2017 de acuerdo a la evaluación que el riesgo de amputaciones era muy serio en relación con el beneficio potencial de Canagliflozina, la que fue inicialmente aprobada a ser utilizada para disminuir la glucemia de adultos con diabetes tipo 2, junto con dieta y ejercicio. Revisiones subsecuentes de la FDA en ensayos clínicos demostraron beneficios adicionales relacionados al corazón y riñones. **La información de seguridad de ensayos clínicos recientes también sugiere que el riesgo de amputación, aunque aún continúa incrementado es menor que lo descrito previamente, particularmente cuando se encuentra apropiadamente monitoreado.** Basado en estas consideraciones, la FDA concluyó en **remover el recuadro mientras se mantiene la descripción del riesgo de amputación en el ítem Advertencias y Precauciones en la información de prescripción.** Los profesionales de la salud y los pacientes deben continuar reconociendo la importancia del cuidado preventivo del pie y monitorear un nuevo dolor, una zona sensible, llagas, úlceras e infecciones en las piernas y pies. En la elección del medicamento para la diabetes deberían tenerse en cuenta los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a una necesidad de amputación.

#### **LEVETIRACETAM Antiepiléptico -Prolongación del intervalo QT (ANSM)**

La ANSM comenta que el PRAC de la EMA, luego de un primer análisis del cuadro de situación de reportes periódicos de seguridad para Levetiracetam había solicitado una revisión en 2019 con respecto a arritmias cardíacas, “torsades de pointe” (trastornos del ritmo cardíaco que pueden conducir a muerte súbita) y prolongación del intervalo QT (anomalía del Electrocardiograma –ECG- que puede ocasionar arritmias cardíacas). El PRAC **ha concluido en que Levetiracetam puede provocar una prolongación del intervalo QT.** La ANSM recomienda a los profesionales de la salud que sean prudentes durante la prescripción de Levetiracetam a los pacientes que presenten una prolongación del intervalo QT, en caso de recibir en forma concomitante medicamentos en los que se conozca su potencial de prolongar el intervalo QT y de patologías cardíacas de riesgo o de trastornos electrolíticos. La ANSM refiere que actualizará la información del medicamento.

#### **VALPROATO; ÁCIDO VALPROICO Antiepiléptico - Información sobre uso en embarazo (ANSM)**

La ANSM comunica que en búsqueda de acciones destinadas a limitar la exposición al Valproato en jóvenes y mujeres en edad fértil, están fortaleciendo la **información del paciente al proporcionar una página dedicada en su sitio web.** En el marco del **Programa europeo para la prevención de embarazos en mujeres expuestas a valproato,** se debe colocar un código QR en las cajas de todos



Santa Fe, 25 de septiembre 2020

los medicamentos que contengan valproato o uno de sus derivados (valpromida, divalproato de sodio). Este código QR, se vinculará a una página dedicada al "valproato" en el sitio web de la agencia implementado desde esta fecha. Esta página da acceso a la información presentada según la patología para las cuales se prescribieron estos medicamentos (epilepsia o episodios maníacos del trastorno bipolar) y según las pacientes se encuentren en edad fértil, o si desean quedarse embarazadas o si están embarazadas. A continuación, se ofrecen consejos prácticos en función de la situación que les atañe. Recuerda los riesgos asociados a la exposición al Valproato durante el embarazo, acceso a distintos documentos disponibles en el marco del programa de prevención de riesgos relacionados con el embarazo.

*En las Novedades de ANMAT en Abril de 2019 se hace referencia a una publicación de la ANSM de Francia acerca del análisis de los datos disponibles sobre el riesgo de malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos durante el embarazo para todos los antiepilépticos comercializados en Francia, además del ya realizado para el Valproato. Convoca a un comité de expertos independientes y considera además del Valproato a otras cinco sustancias que presentan un alto riesgo de malformación en comparación con la frecuencia observada en la población general: Topiramato, Fenobarbital, Primidona, Carbamazepina y (fos) Fenitoína. Exige también vigilancia sobre el uso de Pregabalina debido al riesgo malformativo potencial y su importante prescripción en Francia. En Novedades de ANMAT en febrero 2020 se comenta sobre las acciones de actualización llevadas a cabo por el MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) de Reino Unido, entre las que se encuentra el Programa de prevención del embarazo para Valproato*

## NOVEDADES NACIONALES

### **ALEMTUZUMAB Agente inmunosupresor**

GENZIME DE ARGENTINA S.A. ha comunicado la presentación de modificación de prospecto ante ANMAT, así como también una carta a los profesionales de la salud con la información pertinente, luego de la revisión que realizó la Unión Europea. Entre otros datos de seguridad, existen: Contraindicaciones adicionales:

- Pacientes con infección activa grave hasta resolución completa.
- Pacientes con hipertensión no controlada.
- Pacientes con antecedentes de disección arterial de las arterias cervicocefálicas.
- Pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Pacientes con antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio.
- Pacientes con coagulopatía conocida, en tratamiento antiplaquetario o anticoagulante.
- Pacientes con otras enfermedades autoinmunes concomitantes (además de la EM).

### **IBRUTINIB Antineoplásico**

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. ha comunicado acerca de la recomendación del PRAC de la EMA en cuanto a incluir Precauciones y Advertencias con respecto a insuficiencia cardíaca,

linfocitosis hemofagocítica (HLH) y ruptura esplénica y en Reacciones Adversas insuficiencia cardíaca.

## RECOMENDACIONES NACIONALES

### Recomendaciones a los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización):

De acuerdo a las obligaciones previstas según Disposición ANMAT N° 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), se recomienda la actualización de los datos de seguridad que se han referido en el ítem de Novedades Internacionales de Julio y Agosto, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

- BCG INMUNOTERAPÉUTICA
- DESOGESTREL
- POLIETILENGLICOL–MACROGOL (de todos los pesos moleculares y combinaciones)
- ADALIMUMAB;
- CERTOLIZUMAB PEGOL;
- ETANERCEPT;
- GOLIMUMAB;
- INFLIXIMAB

Se recomienda a los TARC monitorear regularmente las páginas de información de seguridad de ANMAT, actualizando los prospectos con cualquier otro dato de seguridad que se considere de relevancia. Podrá utilizarse el trámite previsto en la Disposición A.N.M.A.T. N° 3855/98 de modificación de prospectos por temas de seguridad. Se solicita informar al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión del Riesgo cualquier cambio de información en los prospectos mediante expediente.

**Fuentes:** Novedades internacionales y nacionales de Seguridad de medicamento. Departamento Farmacovigilancia, ANMAT [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat\\_novedades\\_fvg\\_julio\\_2020.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_novedades_fvg_julio_2020.pdf) , [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades\\_fvg\\_agosto\\_2020.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_fvg_agosto_2020.pdf)

## PARA NOTIFICAR AL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

**EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL USO DE MEDICAMENTOS: ONLINE**

<https://www.santafe.gob.ar/farmavigilancia/>

**EVENTOS ASOCIADOS A VACUNAS: ON LINE**

<https://www.santafe.gob.ar/farmavigilancia/?section=cargaDenunciaEsavi>

**EVENTOS RELACIONADOS CON ERRORES:**

<https://www.santafe.gov.ar/index.php/content/download/127648/631452/file/Notificacion>  
<https://www.santafe.gov.ar/index.php/content/download/199703/968317/file/NOTIFICACION%20C3%93N+>

**EVENTOS RELACIONADOS CON EL USO DE MEDICAMENTOS HERBARIOS:**

<https://www.santafe.gov.ar/index.php/content/download/188854/917222/file/Ficha>

SUBDIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

[farmacovigilancia\\_dbyfcia@santafe.gov.ar](mailto:farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar)